

MÉDICAMENT COMPRENANT UN MONOMÈRE D'ALKYL-SUCRE RÉDUCTEUR POUR LE TRAITEMENT DES DÉSORDRES INFLAMMATOIRES

La présente invention concerne de nouveaux monomères d'alkyl-sucre réducteur ainsi que leur utilisation en tant que médicaments, notamment en tant qu'agents anti-inflammatoires.

La réaction inflammatoire est une réponse du système immunitaire face à une agression causée aux cellules ou aux tissus vascularisés d'un organisme par un pathogène tel que les virus, les bactéries ou bien face à une agression chimique ou physique. Souvent douloureuse, l'inflammation est généralement une réponse de guérison. Cependant dans certains cas, (arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, les maladies autoimmunes...) elle peut avoir des conséquences plus graves que le stimulus d'origine.

Les réactions d'hypersensibilité de contact correspondent à des réactions d'immunité spécifique dirigées contre des antigènes localisés sur des cellules ou dans les tissus, à l'origine de lésions cellulaires ou de réactions inflammatoires. Ces réactions d'hypersensibilité peuvent se développer dans le cadre des mécanismes de défense vis-à-vis d'un microorganisme pathogène ou dans le cas de réactions allergiques. Elles font intervenir différents types de cellules et en particulier les cellules de la peau, certains leucocytes, sans oublier les cellules endothéliales dont le rôle est prépondérant dans les réactions inflammatoires.

Les interactions intercellulaires qui interviennent alors impliquent généralement des phénomènes de reconnaissances spécifiques entre ligands et récepteurs. Au cours de ces vingt dernières années, de nombreux récepteurs de surface cellulaires ont été identifiés, tels que des protéines capables d'assurer une reconnaissance spécifique avec certains sucres comme le fucose et le rhamnose.

Les lectines sont des protéines implantées dans les membranes des cellules eucaryotes, et jouent un rôle très important dans les phénomènes d'adhésion et de reconnaissance entre cellules notamment lors des processus inflammatoires. Les lectines membranaires sont impliquées en particulier dans l'endocytose, le trafic intracellulaire des glycoconjugués et la perméabilité endothéliale. De plus, ces protéines, souvent transmembranaires, contribuent à la reconnaissance spécifique de l'antigène (domaine

extracellulaire) et à l'activation des cellules (domaine intracellulaire). Les lectines peuvent reconnaître spécifiquement certains sucres, notamment le rhamnose.

Depuis de nombreuses années, les alkyles polysaccharides (C_mG_n où m est le nombre de carbones dans la chaîne alkyle et n le nombre d'unités glycosidiques composant la tête hydrophile) constituent une intéressante famille de tensioactifs non ioniques. Par exemple, les alkyles polyglucosides (APGs) qui sont préparés industriellement à partir du glucose et d'alcool gras, trouvent de nombreuses applications en détergence mais également en cosmétologie en raison de leur bonne tolérance dermatologique.

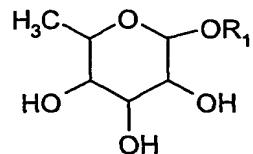
La publication « cosmetic use formulation containing pentyl rhamnoside and cetyl rhamnoside », J P Houlmont and al, *International Journal of Cosmetic Science*, 2001, 23, 363-368, décrit la synthèse et l'utilisation du pentyle et cétyl rhamnoside comme co-tensioactif et tensioactif respectivement, ainsi que leur adéquation pour la formulation en cosmétique. Ces alkyles rhamnosides (en C_5 et C_{16}) sont produits directement par acétalisation du L-rhamnose dans un alcool approprié en présence d'un catalyseur acide. Ces alkyles rhamnosides sont décrits comme étant biocompatibles et peu toxiques.

La demande de brevet EP 0 804 923 décrit une composition comprenant un alkyle éther polysaccharide qui comprend au moins deux unités sucres différentes et au moins un groupe hydroxyle substitué par une chaîne alkyle saturée en C_1-C_{24} . Cette composition permet de protéger la peau envers les rayonnements ultraviolets.

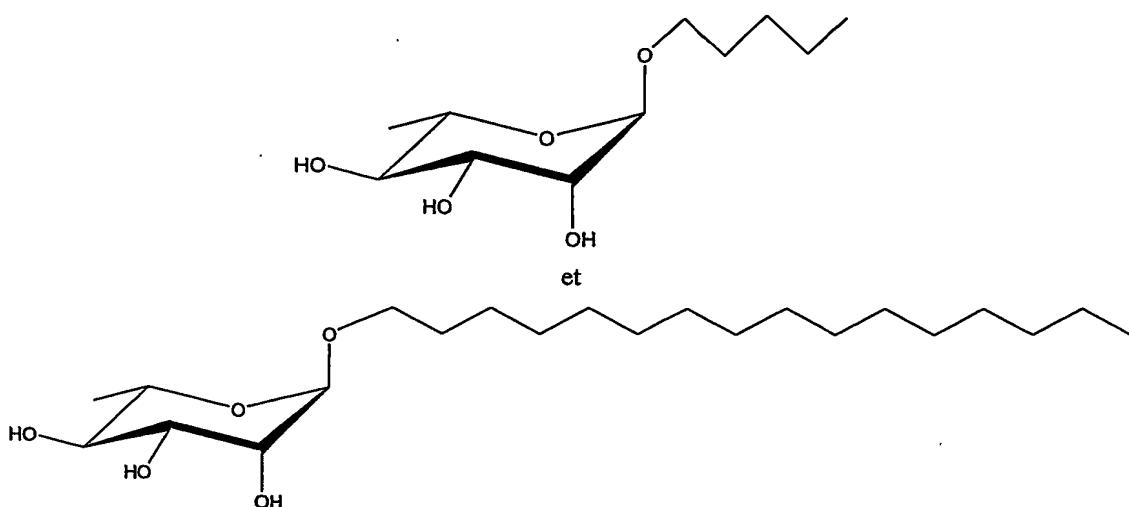
La demande de brevet EP 0 804 924 décrit une composition destinée à prolonger la longévité d'un parfum sur la peau qui comprend au moins un alkyle d'éther polysaccharide comprenant au moins deux unités sucres différentes et au moins un groupe hydroxyle substitué par une chaîne alkyle en C_1-C_{24} saturée.

25

La présente invention concerne des monomères d'alkyl-rhamnose ou d'alkyl-fucose de formule I :



dans laquelle R_1 représente un radical alkyle en C_2-C_{40} , de préférence en C_2-C_{24} , incluant toutes ses formes isomères, à l'exception des produits de formules



R₁ représente avantageusement un radical alkyle en C₅-C₁₂, de préférence en C₅-C₈.

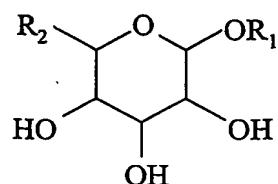
5 Selon une variante avantageuse de l'invention, R₁ représente un radical choisi dans le groupe constitué par le pentyle, l'octyle, le décyle et l'undécyle.

Dans le cadre de la présente invention, on parlera indifféremment de monomère d'alkyl-rhamnose, réciproquement alkyl-fucose, ou d'alkyl-rhamnoside, respectivement alkyl-fucoside.

10 Le rhamnose ou le fucose peut être de configuration lévogyre ou dextrogyre. Selon une variante avantageuse de l'invention, le rhamnose ou le fucose est de configuration lévogyre.

Le rhamnose ou le fucose peut être sous la forme anomérique α ou β . Selon une autre variante avantageuse de l'invention, le rhamnose ou le fucose est sous la forme 15 anomérique α .

La présente invention concerne également un médicament comprenant au moins un monomère de sucre réducteur dont une fonction hydroxyle, avantageusement la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy en C₂-C₄₀, de préférence en 20 C₂-C₂₄. Dans le cadre de la présente invention, ces monomères de sucres réducteurs dont une fonction hydroxyle est substituée par un radical alkoxy sont dénommés des alkyl-sucres réducteurs. Les alkyl-sucres réducteurs répondent à la formule générale suivante :



dans laquelle R₂ représente le radical —CH₃ ou le radical —CH₂OH et R₁ représente un radical alkyle en C₂-C₄₀, de préférence en C₂-C₂₄.

Au sens de la présente invention, on entend par « sucre réducteur » un sucre présentant, 5 lorsqu'il est sous forme linéaire, une fonction aldéhyde libre portée par le carbone anomère. Les sucres réducteurs peuvent être mis en évidence dans une solution avec un test à la liqueur de Fehling. Comme exemple de sucres réducteurs, on peut notamment citer le glucose, le fructose, le maltose, le galactose et le lactose.

Dans le cadre de la présente invention, le sucre réducteur est avantageusement choisi 10 dans le groupe constitué par le rhamnose, le fucose et le glucose.

Le rhamnose, le fucose ou le glucose peuvent être de configuration lévogyre ou dextrogyre. Selon une variante avantageuse de l'invention, le rhamnose, le fucose ou le glucose sont de configuration lévogyre.

Le rhamnose, le fucose ou le glucose peuvent être sous la forme anomérique α ou β . 15 Selon une autre variante avantageuse de l'invention, le rhamnose, le fucose ou le glucose sont sous la forme anomérique α .

Selon une variante avantageuse de l'invention, le radical alkoxy comprend de 5 à 12 atomes de carbone, de préférence 5 à 8 atomes de carbone. Ainsi R₁ représente avantageusement un radical alkyle en C₅-C₁₂, de préférence en C₅-C₈. Selon une 20 variante avantageuse de l'invention, R₁ représente un radical choisi dans le groupe constitué par le pentyle, l'octyle, le décyle et l'undécyle.

L'invention est caractérisée de par le fait que le sucre réducteur, portant un radical alkyl, est uniquement sous forme monomérique.

25 Lesdits monomères d'alkyl-sucres réducteurs, en particulier les monomères d'alkyl-rhamnose, d'alkyl-fucose ou d'alkyl-glucose selon l'invention, peuvent être synthétisés en une seule étape réactionnelle, sans aucune étape de protection ou de déprotection des fonctions hydroxyles du sucre réducteur, par réaction de condensation de sucre

réducteur, en particulier du rhamnose, du fucose ou du glucose, avec un alcool, ayant un nombre d'atomes correspondant à la longueur de la chaîne alkyle.

Le procédé de synthèse utilisé est une réaction type réaction de Fischer avec l'acide *p*-

toluène sulfonique (APTS) comme catalyseur acide. Elle s'effectue de manière « one-

5 pot », les réactifs (sucre réducteur : en particulier rhamnose, fucose ou glucose, alcool, et catalyseur acide) sont mis en présence les uns avec les autres sans utiliser de solvant, le milieu est alors sous forme hétérogène.

Le mélange sucre réducteur, en particulier rhamnose, fucose ou glucose, alcool et catalyseur acide est avantageusement mis à réagir sous chauffage et éventuellement

10 sous agitation à une température comprise entre 20 et 120°C, encore plus avantageusement entre 35 et 75°C. La température ne doit pas être trop élevée, notamment elle ne doit pas dépasser 120°C, afin d'éviter une dégradation des sucres. Le mélange est avantageusement mélangé de 5 minutes à 24 heures, encore plus avantageusement 3 heures.

15 La fonction anomérique étant la plus réactive, grâce à la stabilisation du carbocation par résonance, l'addition de l'alcool se fait uniquement en position 1.

L'alcool, en excès, dans un rapport molaire environ double par rapport au sucre réducteur, en particulier au rhamnose, au fucose ou au glucose, sert de solvant au produit de synthèse, le milieu réactionnel se trouve donc en phase homogène en fin de

20 réaction. On choisit comme catalyseur acide un acide de Brönsted relativement fort, mais soluble en milieu organique, tel que l'APTS. L'acide sulfurique trop puissant et l'acide chlorhydrique n'ont donc pas pu être utilisés car ils sont solubles dans l'eau tandis que les acides carboxyliques n'étaient pas suffisamment forts. Il faut éviter de travailler en présence d'eau, car elle favoriserait davantage la réaction inverse 25 d'hydrolyse plutôt que la réaction d'addition.

L'auto-condensation des monomères de sucres réducteurs, en particulier d'alkyl-rhamnose, d'alkyl-fucose ou d'alkyl-glucose, est limitée voire supprimée, bien que chaque fonction hydroxyle, d'un point de vue théorique, est à même de réagir avec une autre pour créer une liaison glycosidique et donc d'augmenter le degré de

30 polymérisation, en raison de l'absence d'agents protecteurs. On suppose que cette auto-condensation est supprimée du fait que les 6-déoxy-sucres (rhamnose, fucose en particulier) sont dépourvus de fonction hydroxyle primaire et possèdent un groupement

méthyle à la place. Le groupement méthyle des 6-déoxy sucres favorisera la formation d'alkyl-monosaccharides en supprimant une fonction hydroxyle très réactive portée par le carbone 6 et en ajoutant une gêne stérique au voisinage du carbone 4

Cette synthèse conduit pour l'ensemble des alkyl-sucres réducteurs à l'anomère 5 α , configuration où la gêne stérique est minimisée et donc la plus stable thermodynamiquement. En particulier, cette synthèse conduit, pour la majorité des alkyl-rhamnosides à l'anomère α . Le rapport anomérique α/β pour les alkyl-fucosides est voisin de 2.

Selon une variante avantageuse de l'invention, l'eau formée pendant la réaction de 10 condensation est éliminée, physiquement ou chimiquement. Comme exemple de technique d'élimination physique de l'eau formée pendant la synthèse, on peut notamment citer la distillation ou l'utilisation d'un adsorbant. Comme exemple de technique d'élimination chimique de l'eau formée pendant la synthèse, on peut notamment citer l'utilisation d'un agent de dessiccation.

15 L'eau formée pendant la réaction de condensation est avantageusement éliminée au moyen d'un agent de dessiccation choisi dans le groupe constitué par les carbonates, les sulfates, le chlorure de calcium, le pentaoxyde de phosphore, des tamis moléculaires ou des combinaisons de ces divers agents de dessiccation. L'agent de dessiccation peut être introduit directement dans le milieu réactionnel.

20 Selon une variante de l'invention, la réaction de condensation est réalisée à pression atmosphérique et sous atmosphère d'un gaz inerte, tel que l'argon ou l'azote.

Selon une autre variante de l'invention, la réaction de condensation est réalisée à pression réduite.

Selon une variante avantageuse de l'invention, à la fin de la réaction de condensation, le 25 mélange est amené à plus basse température, de quelques degrés sous la température de réaction à 0°C, de préférence à température ambiante, et repris dans un solvant capable de solubiliser le monomère d'alkyl-sucre réducteur, en particulier le monomère d'alkyl-rhamnose, d'alkyl-fucose ou d'alkyl-glucose, ledit solvant est avantageusement le dichlorométhane. Le catalyseur acide est neutralisé à l'aide d'une base faible, de 30 préférence l'hydrogénocarbonate, pendant une période allant de 1 minute à 24 heures, avantageusement 30 minutes.

Selon les différentes longueurs de chaîne, les produits sont purifiés, soit par chromatographie sur colonne pour les chaînes les plus courtes, soit par soxhlet pour les autres composés. Les deux méthodes peuvent être combinées si l'on recherche une très grande pureté.

5 Le principe de la purification par soxhlet consiste à mélanger le brut de la réaction (alkyl-sucre réducteur, en particulier alkyl-rhamnoside, alkyl-fucoside ou alkyl-glucoside, alcool résiduel, APTS, sucre réducteur, en particulier rhamnose, fucose ou glucose) avec de la silice pour chromatographie dans des rapports massiques voisins de 1 :4, et de placer ce mélange dans une cartouche d'extraction : couplage d'une méthode
10 d'extraction solide-liquide à chaud avec une méthode de chromatographie en continu.

Le rendement massique de ce procédé de synthèse de monomères d'alkyl-sucre réducteur, en particulier de monomères d'alkyl-rhamnose, d'alkyl-fucose ou d'alkyl-glucose, est supérieur à 40%.

15 Le médicament selon l'invention est avantageusement destiné à réguler les mécanismes inflammatoires.

Le médicament est notamment destiné à la prévention ou au traitement des réactions ou pathologies allergiques, inflammatoires, immunitaires de la peau et/ou des muqueuses.

Le médicament selon l'invention est également destiné à inhiber la réponse immune liée
20 au stress inflammatoire.

Le médicament selon l'invention est notamment destiné à inhiber l'activation des leucocytes, tels que les polynucléaires humains et notamment les neutrophiles et les mastocytes humains empêchant la libération des médiateurs préformés de la réaction immunitaire. Il permet également l'inhibition de l'adhésion des lymphocytes circulants

25 et des cellules endothéliales empêchant ainsi la transmigration de ces leucocytes sur le lieu de l'inflammation. Il permet aussi l'inhibition de la sécrétion des cytokines kératinocytaires, activatrices des lymphocytes T et des cellules de Langerhans, telles que IL-1, TNF- α , ou des molécules d'adhésion, telles que ICAM-1, VCAM, qui contribuent au recrutement et au passage trans-endothélial des leucocytes. Le
30 médicament selon l'invention est également inhibiteur du phénomène d'hyperplasie kératinocytaire.

Le médicament selon l'invention est aussi inhibiteur du processus d'apprêtétement de l'antigène par les cellules dendritiques de la peau, de la maturation des cellules présentatrices d'antigène, à savoir les cellules dendritiques dermiques et les cellules de Langerhans, du phénomène de reconnaissance entre les lymphocytes et les cellules 5 présentatrices d'antigène.

Ainsi, le médicament selon l'invention est destiné à la prévention ou au traitement des maladies choisies dans le groupe constitué par de l'eczéma atopique et/ou de contact, des dermatoses inflammatoires, des dermatites irritatives, de l'acné, des maladies auto-immunes telles que le psoriasis, de la photo-immuno-suppression, du vitiligo, du 10 pityriasis, des sclérodermies, de l'arthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn ou du rejet de greffe.

Le médicament selon l'invention est également destiné à la prévention et au traitement des dérives inflammatoires chroniques liées au vieillissement et ses conséquences. Le médicament est notamment destiné à la prévention ou au traitement des maladies 15 choisies dans le groupe constitué par les sensibilisations anaphylactiques, les anomalies pigmentaires de la peau, l'hypervasculisation dermique, les fissurations inflammatoires.

Selon une variante de l'invention, le médicament est destiné à diminuer le caractère allergisant et/ou irritant d'une composition ou d'un parfum.

20 Le médicament selon l'invention comprend avantageusement 0,001 à 50% en poids d'alkyl-sucres réducteurs.

Le médicament selon la présente invention peut être formulé pour être administré par toute voie. Il est avantageusement formulé pour être administré par voie topique, orale, sous-cutanée, injectable, rectale et génitale.

25 Lorsque le médicament est formulé pour être administré par voie orale, ledit médicament peut se présenter sous la forme de solution aqueuse, émulsion, comprimés, gélules, capsules, poudres, granules, solutions ou encore de suspensions orales.

Lorsque le médicament est formulé pour être administré par voie sous-cutanée, ledit médicament ou ladite composition peut se présenter sous la forme d'ampoules 30 injectables stériles.

Lorsque le médicament est formulé pour être administré par voie rectale, ledit médicament peut se présenter sous la forme de suppositoires.

Lorsque le médicament est formulé pour être administré par voie génitale, ledit médicament peut se présenter sous la forme d'ovules.

Le médicament selon l'invention est de préférence à application topique. Le médicament peut alors être formulé de manière à se présenter par exemple sous forme 5 de solution aqueuse, de crème blanche ou colorée, de pommade, de lait, de lotion, de gel, d'onguent, de sérum, de pâte, de mousse, d'aérosol ou de stick.

La quantité du médicament selon l'invention à administrer dépend de la gravité et de l'ancienneté de l'affection traitée. Naturellement, le médecin adaptera aussi la posologie en fonction du malade.

10

La présente invention concerne aussi une méthode de traitement cosmétique des peaux et/ou des muqueuses sensibles, irritées, intolérantes, à tendance allergique, âgées, soumises à un signal danger, présentant un trouble de la barrière cutanée, présentant des rougeurs cutanées ou présentant un déséquilibre immunologique non pathologique lié 15 au vieillissement intrinsèque, extrinsèque ou hormonal, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau et/ou les muqueuses une composition comprenant au moins un monomère de sucre réducteur dont une fonction hydroxyle, avantageusement la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy en C₂-C₄₀, de préférence en C₂-C₂₄.

20 La présente invention concerne également une méthode de traitement cosmétique pour retarder le vieillissement naturel de la peau et/ou pour prévenir le vieillissement accéléré de la peau soumise aux agressions extérieures, notamment pour prévenir le vieillissement photo-induit de la peau, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau une composition comprenant au moins un monomère de sucre réducteur dont 25 une fonction hydroxyle, avantageusement la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy en C₂-C₄₀, de préférence en C₂-C₂₄.

La composition cosmétique appliquée dans la méthode de traitement cosmétique selon l'invention comprend avantageusement 0,001 à 50% en poids d'alkyl-sucres réducteurs.

Le sucre réducteur est avantageusement choisi dans le groupe constitué par le rhamnose,

30 le fucose et le glucose.

Le rhamnose, le fucose ou le glucose peuvent être de configuration lévogyre ou dextrogyre. Selon une variante avantageuse de l'invention, le rhamnose, le fucose ou le glucose sont de configuration lévogyre.

Le rhamnose, le fucose ou le glucose peuvent être sous la forme anomérique α ou β .

5 Selon une autre variante avantageuse de l'invention, le rhamnose, le fucose ou le glucose sont sous la forme anomérique α .

Selon une variante avantageuse de l'invention, le radical alkoxy comprend de 5 à 12 atomes de carbone, de préférence 5 à 8 atomes de carbone. Selon une variante avantageuse de l'invention, R₁ représente un radical choisi dans le groupe constitué par

10 le pentyle, l'octyle, le décyle et l'undécyle.

Dans le cadre de l'invention, les alkyl-sucres réducteurs peuvent être préparés suivant le procédé décrit précédemment ou par tout autre procédé connu de l'homme du métier.

Lorsque la composition cosmétique est formulée pour être administrée par voie topique, ladite composition se présente par exemple sous forme de solution aqueuse, de crème blanche ou colorée, de pommade, de lait, de lotion, de gel, d'onguent, de sérum, de pâte, 15 de mousse, d'aérosol, de shampoing ou de stick.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaissent dans la suite de la description avec les exemples représentés ci-après. Dans ces exemples on se référera 20 aux figures suivantes. Ces figures et exemples sont destinés à illustrer la présente invention et ne peuvent en aucun cas être interprétés comme pouvant en limiter la portée.

Figure 1 : Viabilité des cellules endothéliales issues des ganglions lymphatiques périphériques en présence de rhamnose.

Figure 2 : Viabilité des cellules endothéliales issues des ganglions lymphatiques périphériques en présence de pentyle-rhamnoside.

Exemple 1: Procédé de synthèse du dodécyl-rhamnoside

Dans un ballon à 2 voies de 100 mL, surmonté d'un réfrigérant droit lui-même équipé d'une garde desséchante (CaCl_2), on introduit sous balayage d'argon, 2 g de rhamnose (1 équivalent) et l'alcool gras (dodécyl alcool) à raison de 2 équivalents molaires (4,6 g).

Le catalyseur acide *p*-toluène sulfonique (APTS) est ajouté au mélange hétérogène précédent maintenu sous argon à raison de 0,1 équivalent molaire. Le milieu est agité (agitateur magnétique) à 70 °C pendant 3 heures.

Après réaction, le milieu devenu homogène, est refroidi à température ambiante. Une solution de dichlorométhane (20 mL) et une pointe de spatule de NaHCO_3 sont ajoutées au mélange laissé sous agitation et maintenu sous argon. Le milieu est ainsi abandonné pendant 30 minutes.

La solution est ensuite filtrée sur papier. Le filtrat (P2) contenant les alkyl-rhamnosides est évaporé et concentré en une huile visqueuse.

On récupère ainsi 1,9 g de P2 après filtration, et un rendement de 48 % après une étape de purification sur batch de silice.

La nature des alkyl-rhamnosides est déterminée par RMN, HPLC et spectrométrie de masse.

La spectrométrie de masse est réalisée par électrospray. Ces analyses font apparaître un degré de polymérisation maximal de 2 pour la tête polaire.

Les analyses RMN à 250 MHz se font dans le CDCl_3 ou D_2O sur un appareil multinoyaux Brücker AC250 fonctionnant à 250,13 MHz pour ^1H .

Les analyses chromatographiques sont réalisées en phase inverse sur une colonne greffée C18 (YMC-pack C18, 12 nm diamètre de pore moyen, 5 μm de diamètre des particules) et une colonne LiChrospher 100 RP-8 (125*4 mm I.D.). L'éluant choisi est un mélange acétonitrile-eau (40-60), avec un débit de 1,5 mL/min à 45 °C. Le détecteur est un détecteur à diffusion de la lumière Sedex 45.

Ces analyses permettent d'identifier l'alkyl-rhamnoside présent dans P2 qui est le dodécyl-rhamnoside.

30

Le pentyl-rhamnoside, l'octyl-rhamnoside, le décyl-rhamnoside et l'undécyl-rhamnoside peuvent être synthétisés suivant le même procédé en remplaçant

respectivement le dodécyl alcool par le pentyl alcool, l'octyl alcool, le décyl alcool et l'undécyl alcool.

Exemple 2 : réactivité des sucres vis à vis de l'alcool

5

Dans le cas des alcools linéaires à courte chaîne, la réactivité des différents sucres vis à vis de l'alcool est bonne. En effet, si on considère deux familles de composés, les alkyl-rhamnosides et les alkyl-glucosides, les résultats obtenus pour les pentyl-saccharides sont comparables. L'alcool, peu hydrophobe, assure un bon contact par une bonne 10 mouillabilité du sucre et la réactivité est donc accrue. Les rendements obtenus pour les alcools de plus courte chaîne sont toujours supérieurs à 50 %.

Dans le cas particulier des alcools dont la longueur de chaîne est supérieure à 8 carbones, les rendements des alkyl-glucosides décroissent très rapidement quand la longueur de la chaîne hydrocarbonée augmente. L'alcool devient en effet trop 15 hydrophobe et le contact avec le glucose très hydrophile est de moins en moins bien assuré.

Cette baisse de la réactivité est bien moins importante dans le cas du rhamnose (cf. tableau 1). Les rendements pour les alkyl-rhamnosides sont environ 8 fois supérieurs à ceux des alkyl-glucosides pour la chaîne en C₁₂ et encore presque 6 fois pour la chaîne 20 en C₁₆.

Rh-C ₅	50 %	Glu-C ₅	65 %
Rh-C ₁₂	47 %	Glu-C ₁₂	6 %
Rh-C ₁₆	27 %	Glu-C ₁₆	5 %

Tableau 1 : Rendements massiques obtenus après purification d'alkyl-glucosides et de β-alkyl-rhamnosides.

Dans le tableau 1, l'abréviation Rh représente le rhamnose et l'abréviation Glu 25 représente le glucose. Ainsi, par exemple, Rh-C₅ représente le pentyl-rhamnoside.

Une des raisons proposées pour expliquer cette réactivité est une plus grande hydrophobie des déoxy-sucres. En effet, la suppression de l'hydroxyle en position 6 et la présence du groupement méthyle permettent d'augmenter l'hydrophobie du sucre.

La présence du groupement méthyle sur le cinquième carbone permet également d'augmenter la densité électronique de l'oxygène par un effet inductif positif et ainsi stabiliser l'intermédiaire intervenant dans le mécanisme réactionnel. Le rhamnose est donc plus réactif que les hexoses vis à vis des alcools gras.

5

Exemple 3 : Aspect physique des alkyl-rhamnosides en fonction de la longueur de chaîne du radical alkyle

10 Les alkyl-rhamnosides ayant des chaînes linéaires en C₅, C₆, C₈, C₁₀, C₁₁, et oléyle sont sous forme d'un liquide visqueux.
Les alkyl-rhamnosides ayant des chaînes linéaires en C₁₄, C₁₆, C₁₈ et C₂₂ sont sous forme solide.
L'alkyl-rhamnoside ayant une chaîne linéaire en C₁₂ est un gel très compact.

15

Exemple 4: analyse pharmacologique des alkyl-rhamnosides

Les différentes cellules de l'immunité intervenant dans ces processus de l'inflammation ont été étudiées. Ce sont les cellules dendritiques de la peau, les cellules endothéliales,
20 certains leucocytes et les kératinocytes.

1) Principes des techniques de mesure de la viabilité cellulaire

25 *♦ technique de réduction du MTT, [3-(4,5-dimethyltiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide] (commercialisé par Sigma)*

Cette technique correspond à un test colorimétrique permettant la quantification des cellules vivantes, métaboliquement actives de manière non radioactive. Le MTT est une molécule cationique qui se fixe aux membranes des mitochondries de façon potentiel-dépendant. Au niveau des mitochondries le MTT sera réduit en bleu de formazan par la déshydrogénase mitochondriale. Les cellules vivantes se colorent donc en bleu, à l'inverse des cellules mortes qui restent transparentes. La mesure de la viabilité est ensuite réalisée par mesure de la densité optique à l'aide d'un lecteur automatique.

Toutefois cette méthode d'analyse semble être mieux adaptée aux cellules adhérentes (type kératinocytes) que pour les cellules non adhérentes (monocytes et cellules dendritiques). Une autre étude a donc été envisagée pour conclure sur la cytotoxicité des oligorhamnosides vis-à-vis des cellules différenciées analysées : la cytométrie de flux
5 en présence d'iodure de propidium.

❖ *technique de réduction du sel de tétrazolium XTT.*

Il s'agit d'une technique permettant une quantification de la prolifération cellulaire et du nombre de cellules vivantes, (métaboliquement actives) sans incorporation d'isotopes
10 radioactifs. Le XTT, de couleur jaune, est une molécule cationique qui se fixe aux membranes des mitochondries de façon potentiel-dépendant, comme le fait le MTT.

Au niveau des mitochondries, le XTT sera réduit en formazan (orange) par la tétrazolium réductase mitochondriale. Cette méthode, plus onéreuse que la méthode du MTT, ne nécessite pas dans son protocole la lyse des cellules par le SDS pour libérer le
15 colorant. En effet le produit de réduction est soluble au sein de la cellule. La méthode est ainsi plus rapide. Les cellules vivantes, en absence et en présence d'un traitement avec un produit se colorent, à l'inverse des cellules mortes qui restent incolores. Le taux de formazan produit est détecté au spectrophotomètre pour une longueur d'onde de 450 nm et est directement proportionnel au nombre de cellules métaboliquement
20 actives.

2) tests de toxicité

❖ Des kératinocytes sont isolés et mis en culture à partir de biopsie de peau humaine
25 issue de donneurs anonymes suite à une intervention de chirurgie plastique. Les mesures de densité optique (absorbance) des 4 puits traités avec la même concentration de produits sont moyennées. Cette moyenne est comparée à la moyenne des mesures obtenues pour les 4 puits témoin (test t de Student –comparaison des moyennes– différence significative à 95 % si $p < 0,05$ et à 99 % si $p < 0,01$).
30 Les viabilités des cellules traitées sont exprimées en pourcentage par rapport au témoin (cellules non traitées) de 100 % ($DO \text{ traité} / DO \text{ témoin} \times 100$).

Le rhamnose ne présente pas de cytotoxicité (cf. tableau 2), même pour les concentrations les plus élevées.

	Témoin	Rhamnose 1 mg/mL	Rhamnose 0,1 mg/mL	Rhamnose 0,01 mg/mL	Rhamnose 0,001 mg/mL
% viabilité	100	104	98	100	95
p (Student)		0,504	0,679	0,991	0,407

Tableau 2 : Viabilité des kératinocytes en présence de différentes concentrations en rhamnose.

Le pentyl-rhamnoside présente une cytotoxicité pour des concentrations supérieures à

5 2 mg/mL (cf. tableau 3). Cette toxicité ne peut pas être expliquée par un effet délipidant de l'alkyl-rhamnoside étant donné qu'à une concentration nettement supérieure, voisine de 70 g/L, aucun effet de détergence n'a été mis en évidence lors des études sur les vésicules multilamellaires de phosphatidylcholine.

	Témoin	Rh-C ₅ 5 mg/mL	Rh-C ₅ 2 mg/mL	Rh-C ₅ 1 mg/mL	Rh-C ₅ 0,1 mg/mL
% viabilité	100	40	53	74	94
p (Student)		<0,01	<0,01	<0,01	0,145

10 Tableau 3 : Viabilité des kératinocytes en présence de différentes concentrations en pentyl-rhamnoside (Rh-C₅).

Des tests de toxicité ont également été effectués avec l'undécyl-rhamnose et l'octadécyl-rhamnose. Les résultats sont donnés dans le tableau 4 suivant :

	Témoin	Rh-C ₁₁ 500 µg/mL	Rh-C ₁₁ 250 µg/mL	Rh-C ₁₁ 100 µg/mL	Rh-C ₁₁ 10 µg/mL
% viabilité	100	30	11	17	81
p (Student)		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	Témoin	Rh-C ₁₈ 500 µg/mL	Rh-C ₁₈ 250 µg/mL	Rh-C ₁₈ 100 µg/mL	Rh-C ₁₈ 10 µg/mL
% viabilité	100	27	25	87	137
p (Student)		<0,01	<0,01	<0,05	<0,01

15 Tableau 4 : Viabilité des kératinocytes en présence de différentes concentrations en C₁₁ et C₁₈ alkyl rhamnosides.

❖ Des cellules endothéliales ont été mises en culture, immortalisées et stabilisées dans leur phénotype. Les lignées cellulaires étudiées sont les cellules endothéliales d'appendice, les cellules endothéliales microvasculaire de cerveau, les cellules endothéliales de ganglions lymphatiques mésentérique, les cellules endothéliales de ganglions lymphatiques périphériques, les cellules endothéliales microvasculaires de la peau.

Le test de cytotoxicité est réalisé au moyen d'un test biochimique sur la transformation d'un sel de tétrazolium, le MTT. Les résultats obtenus sont très positifs, aucune toxicité n'est mise en évidence, avec le pentyl-rhamnoside (cf. figures 1 et 2). La viabilité est en effet toujours supérieure à 85 %, et ceci pour toutes les lignées de cellules étudiées.

Figure 1 : Viabilité des cellules endothéliales issues des ganglions lymphatiques périphériques en présence de rhamnose.

Figure 2 : Viabilité des cellules endothéliales issues des ganglions lymphatiques périphériques en présence de pentyl-rhamnoside.

On note en particulier l'apparition d'un pic de stimulation correspondant à 4 heures d'incubation, temps nécessaire pour l'initiation de la synthèse protéique. La présence de ce pic est intéressante car il traduit que les cellules tolèrent les oligorhamnosides (absence de toxicité), et les assimilent. Ces produits semblent enrichir le milieu de culture.

Ces résultats sont similaires pour les autres lignées de cellules endothéliales.

3) Influence des alkyl-rhamnosides sur des cellules humaines cultivées en milieu pro-inflammatoire

- Dosage de la PGE₂ libérée par les KHN stimulées par le PMA.

Les alkyl-rhamnosides ont pu être évalués en tant qu'inhibiteur de la libération de PGE₂ dans les surnageants cellulaires. Ces produits sont mis en présence des KHN en même temps que le PMA à 1 ng/mL. Chaque condition testée est évaluée sur 4 puits de KHN pour la stimulation.

Les abréviations KHN signifient kératinocytes humains normaux.

Les abréviations PMA signifient phorbol-12-myristate-13-acétate.

Après 24 heures de traitement, les résultats résumés dans le tableau 5 suivant représentent les moyennes des valeurs des concentrations en PGE₂ (pg/mL) données

dans chacun des surnageants cellulaires stimulés ou non et rapportées à une quantité de cellules exprimées en µg.

	1 mg/mL	0,5 mg/mL	0,1 mg/mL	0,05 mg/mL	0,02 mg/mL	0,01 mg/mL
Rh-C ₅	89 %	84 % 63%	64 %	61 %	29 %	-
Rh-C ₁₁					28%	28%
Rh-C ₁₈					2%	

Tableau 5 : Pourcentage d'inhibition de la libération de PGE₂ en fonction de la concentration
5 des alkyl-rhamnosides (Rh-C₅, Rh-C₁₁ et Rh-C₁₈).

Le pentyl-rhamnoside présente une plus forte inhibition (80 à 60 %) pour des concentrations de 1 mg/mL à 0,05 mg/mL. Son activité diminue à 0,02 mg/mL : 29 % d'inhibition.

10 Le pentyl-rhamnoside présente une forte inhibition, de 60 à 80 %, pour des concentrations allant de 1 mg/mL à 50 µg/mL.
L'undécyl-rhamnoside présente une activité comparable au pentyl rhamnoside dans la gamme de 20µg/ml, ce qui lui confère une activité inflammatoire comparable.

15 4) Adhésion entre cellules endothéliales et lymphocytes

L'influence des alkyl-rhamnosides sur l'adhésion entre lymphocytes et cellules endothéliales non-activées a été évaluée, notamment la lignée de cellules endothéliales issues de la peau (HSkMEC). Ces cellules ont été mises en présence d'un fort activateur, le TNF-α.

20 L'adhésion est réalisée *in-vitro* en condition statique. Les cellules endothéliales sont ensemencées dans des trous afin d'obtenir une monocouche. Les cellules sont prétraitées pendant 5 heures en présence ou en absence d'alkyl-rhamnosides. Le dodécyl-rhamnoside nécessitant une teneur de 0,1 % volumique pour être soluble dans les milieux de culture, un témoin contenant 0,1 % de glycérol sera également analysé. En effet, le glycérol à 0,1 % stimule l'adhésion des lymphocytes sur HSkMEC (31 %) alors qu'il n'a pas d'effet sur les autres lignées de cellules endothéliales.

La suspension de lymphocytes marqués est à une concentration permettant d'obtenir un rapport de 5 lymphocytes pour une cellule endothéliale. L'adhésion est réalisée durant 30 minutes à température ambiante. Le marqueur se fixe irréversiblement aux lipides de la membrane plasmique des cellules sans affecter les propriétés biologiques de la membrane, ni la viabilité cellulaire.

5 L'adhésion des lymphocytes sur les cellules endothéliales est quantifiée par cytométrie de flux.

Les premiers tests d'adhésion sur les lignées de cellules endothéliales non activées ont donné les résultats suivants. Le pentyl-rhamnoside 1,1 mM induit une augmentation de 10 l'adhésion des lymphocytes sur HPLNEC.B3 (37,9 %) et une très forte augmentation de l'adhésion sur HMLNEC par rapport au rhamnose (96,7 %). Il a un effet inhibiteur de l'adhésion des lymphocytes sur HS_kMEC de 37,3 % par rapport au rhamnose. Il n'a pas ou très faiblement d'effet sur HAPEC et HBrMEC.

15 Le dodécyl-rhamnoside à 1,5 µM diminue l'adhésion des lymphocytes sur HS_kMEC de 34,2 %. Il augmente cette adhésion sur HAPEC de 44,1 % et n'a pas d'effet sur HBrMEC, HPLNEC.B3 et HMLNEC.

Les résultats de l'adhésion entre lymphocytes et les cellules endothéliales activées, résumés dans le tableau ci-dessous (cf. tableau 5), sont issus du regroupement de trois expériences d'adhésion.

	Milieu	TNF	Rapport Témoin/TNF
Témoin	1,000	2,730	2,7
Rhamnose	1,630	2,450	1,5
Pentyl-rhamnose	1,900	3,100	1,6
Témoin glycérol	2,200	3,200	1,45
Dodécyl-rhamnose	3,200	1,900	0,59

20 Tableau 5 : Résultats de l'adhésion entre lymphocyte et cellules endothéliales (HS_kMEC) en présence des dérivés rhamnosylés.

L'effet du dodécyl-rhamnoside à 1,5 µM est confirmé sur les cellules endothéliales avec une inhibition de l'adhésion de 63 %.

Exemple 5: évaluation du potentiel irritant cutané sur épidermes reconstitués du pentyl rhamnoside

L'évaluation du potentiel irritant cutané sur épiderme reconstitué est une méthode alternative à l'expérimentation animale pour l'évaluation du potentiel irritant cutané sur épiderme reconstitué . Le principe est basé sur l'évaluation du potentiel irritant du produit testé par :

- Etude de la cytotoxicité par quantification de la libération de lactate deshydrogénase (LDH) et par réduction du MTT en sel de tétrazolium
- Etude des marqueurs de l'inflammation par quantification de la libération des interleukines IL 1 α et IL8.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (cf. tableau 6)

		Rh-C ₅ Concentration 30%	Triton 4%
24 heures d'application	MTT % viabilité	89,9	3,0
	Rapport LDH	1,4	124,7 I
	Rapport IL _{1α}	2,4	36,0
	Rapport IL ₈	5,2	3,7
72 heures d'application	MTT % viabilité	82,1	1,5
	Rapport LDH	1,0	77,3
	Rapport IL _{1α}	2,0	7,2
	Rapport IL ₈	4,0	0,9
	Classification	Légèrement irritant	Irritant

Tableau 6 : Résultats de l'évaluation du potentiel irritant cutané sur épidermes reconstitués du pentyl rhamnoside

15 Les résultats montrent que le pentyl rhamnoside, à une concentration de 30%, est faiblement irritant.

Exemple 6: Etude du pouvoir sensibilisant par la méthode LLNA du pentyl rhamnoside

Les abréviations LLNA signifient Local lymph Node Assay, qui est une méthode
5 alternative à l'expérimentation sur cobaye du pouvoir sensibilisant.

Ce test détermine le potentiel sensibilisant de la substance d'essai en mesurant la prolifération des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques auriculaires. La prolifération des lymphocytes sera mesurée en déterminant l'incorporation de méthylthymidine tritiée.

10 Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (cf. tableau 7)

Concentrations étudiées	Solvant	Concentration 1 : 3%	Concentration 2 : 15%	Concentration 3 : 30%	DNCB Dilution 0,25 %
DPM-BLANC	13814,5	9921,5	8328,5	6378,5	125622,5
DPM/Ganglion	1726,8	1240,2	1041,1	797,3	15702,8
RATIO		0,7	0,6	0,5	9,1
Conclusion		Non sensibilisant	Non sensibilisant	Non sensibilisant	Sensibilisant

Tableau 7 : Résultats de l'étude du pouvoir sensibilisant par la méthode LLNA du pentyl rhamnoside

Dans le tableau 7, l'abréviation DPM signifie « désintégration par minute », le blanc est la référence et le DNCB est le dinitrochlorobenzène qui sert de témoin sensibilisant.

15 Les résultats montrent que le pentyl rhamnoside, même jusqu'à une concentration de 30%, n'est pas sensibilisant.

REVENDICATIONS

- 1- Utilisation d'un monomère de sucre réducteur, dont une fonction hydroxyle est substituée par un radical alkoxy en C₂-C₄₀, comme médicament.
- 5
- 2- Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que, dans le monomère de sucre réducteur, la fonction hydroxyle substituée est la fonction hydroxyle anomérique.
- 10
- 3- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le radical alkoxy comprend de 5 à 12 atomes de carbone.
- 15
- 4- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre réducteur est choisi dans le groupe constitué par le rhamnose, le fucose et le glucose.
- 5
- 5- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament est destiné à réguler les mécanismes inflammatoires.
- 20
- 6- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament est destiné à la prévention ou au traitement des réactions ou pathologies allergiques, inflammatoires, immunitaires de la peau et/ou des muqueuses.
- 25
- 7- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament est destiné à inhiber la réponse immune liée au stress inflammatoire.
- 8- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament est destiné à inhiber l'activation des leucocytes, la sécrétion des cytokines kératinocytaires, le phénomène d'hyperplasie kératinocytaire, le processus 30 d'apprétement de l'antigène par les cellules dendritiques de la peau, la maturation des cellules présentatrices d'antigène, le phénomène de reconnaissance entre les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigène.

9- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament est destiné à la prévention ou au traitement des maladies choisies dans le groupe constitué de l'eczéma atopique et/ou de contact, des dermatoses inflammatoires, des dermatites irritatives, de l'acné, des maladies auto-immunes telles que le psoriasis, de la photo-immuno-suppression, du vitiligo, du pityriasis, des sclérodermies, de l'arthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn ou du rejet de greffe.

10 10- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le médicament est destiné à la prévention et au traitement des dérives inflammatoires chroniques liées au vieillissement et ses conséquences.

15 11- Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que le médicament est destiné à la prévention ou au traitement des maladies choisies dans le groupe constitué par les sensibilisations anaphylactiques, les anomalies pigmentaires de la peau, l'hypervascularisation dermique, les fissurations inflammatoires.

20 12- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le médicament est destiné à diminuer le caractère allergisant et/ou irritant d'une composition ou d'un parfum.

13- Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament comprend 0,001 à 50% en poids dudit monomère de sucre réducteur.

25 14- Méthode de traitement cosmétique des peaux et/ou des muqueuses sensibles, irritées, intolérantes, à tendance allergique, âgées, soumises à un signal danger, présentant un trouble de la barrière cutanée, présentant des rougeurs cutanées ou présentant un déséquilibre immunologique non pathologique lié au vieillissement intrinsèque, extrinsèque ou hormonal, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau et/ou les muqueuses une composition comprenant au moins un monomère de

sucré réducteur dont une fonction hydroxyle, avantageusement la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy en C₂-C₄₀.

15- Méthode de traitement cosmétique pour retarder le vieillissement naturel de la peau
5 et/ou pour prévenir le vieillissement accéléré de la peau soumise aux agressions extérieures, notamment pour prévenir le vieillissement photo-induit de la peau, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau une composition comprenant au moins un monomère de sucre réducteur dont une fonction hydroxyle, avantageusement la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy
10 en C₂-C₄₀.

16- Méthode de traitement cosmétique selon la revendication 14 ou 15, caractérisée en ce que le sucre réducteur est choisi dans le groupe constitué par le rhamnose, le fucose et le glucose.

15

17- Méthode de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que le radical alkoxy comprend de 5 à 12 atomes de carbone.

1/2

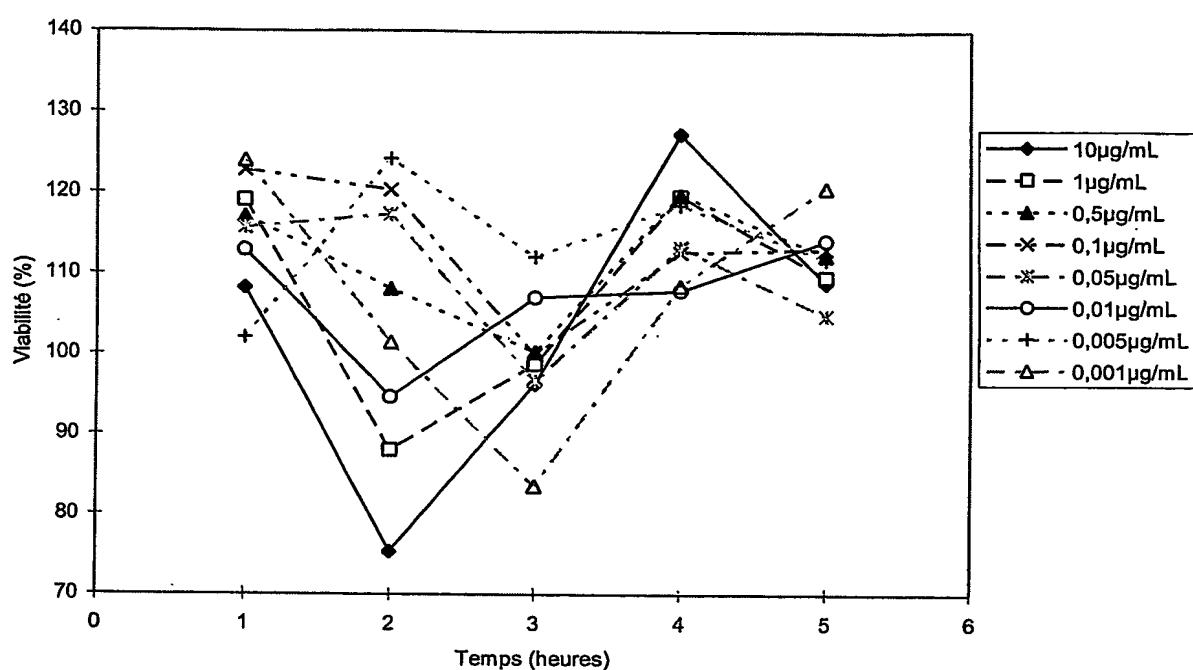


Fig. 1

2/2

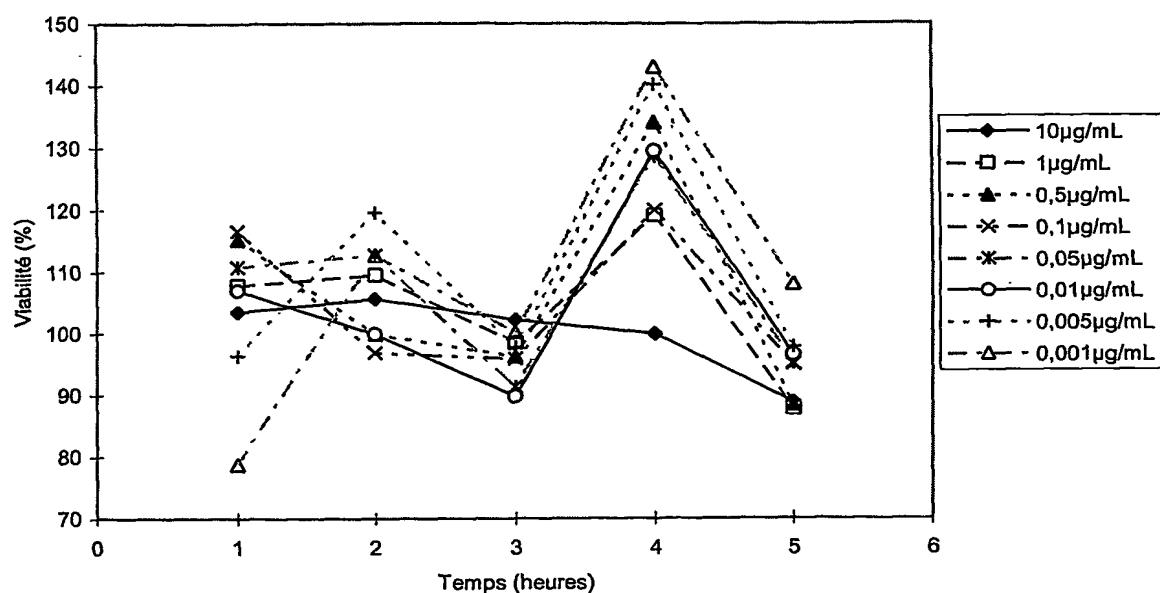


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int Application No
PCT/FR2004/002794

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/7004

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	DE 197 04 693 A1 (HENKEL KGAA, 40589 DUESSELDORF, DE) 13 August 1998 (1998-08-13) page 1, lines 49-54; claim 1 -----	1-17
A	M. SCHMIDT, S.K. CHATTERJEE, B. DOBNER, P. NUHN: "New modified single chained glycolipids" CHEMISTRY AND PHYSICS OF LIPIDS, vol. 114, 2002, pages 139-147, XP002282380 page 139, column 1, line 1 - column 2, line 5; figure 1; compounds 2A,2D -----	1-4
A	FR 2 756 735 A (THOREL JEAN NOEL) 12 June 1998 (1998-06-12) claims 1,5,24-26,30-32 ----- -/-	1-17

Further documents are listed in the continuation of box C

Patent family members are listed in annex

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 March 2005

Date of mailing of the international search report

08/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte Application No
PCT/FR2004/002794

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 768 623 A (THOREL JEAN NOEL) 26 March 1999 (1999-03-26) claim 10 -----	1-17
A	FR 2 652 742 A (VACHER DOMINIQUE) 12 April 1991 (1991-04-12) the whole document -----	1-17
A	FR 2 813 789 A (INDUSTRIA E COMERCIO DE COSMETICOS NATURA LTDA) 15 March 2002 (2002-03-15) claims 1,4,5,20,22 -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l	Application No
PCT/FR2004/002794	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
DE 19704693	A1 13-08-1998	AT CA CN DE WO EP ES HU NO PL SK	216218 T 2278766 A1 1246788 A 59803855 D1 9834589 A1 0966262 A1 2175671 T3 0001137 A2 993799 A 334853 A1 106599 A3		15-05-2002 13-08-1998 08-03-2000 23-05-2002 13-08-1998 29-12-1999 16-11-2002 28-09-2000 06-08-1999 27-03-2000 18-01-2000
FR 2756735	A 12-06-1998	FR	2756735 A1		12-06-1998
FR 2768623	A 26-03-1999	FR	2768623 A1		26-03-1999
FR 2652742	A 12-04-1991	FR	2652742 A1		12-04-1991
FR 2813789	A 15-03-2002	FR WO BR CA EP US	2813789 A1 0219980 A1 0100957 A 2424830 A1 1318784 A1 2004136938 A1		15-03-2002 14-03-2002 28-05-2002 14-03-2002 18-06-2003 15-07-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den internationale No
PCT/FR2004/002794

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/7004

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07H A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 197 04 693 A1 (HENKEL KGAA, 40589 DUESSELDORF, DE) 13 aoÙt 1998 (1998-08-13) page 1, ligne 49-54; revendication 1 -----	1-17
A	M. SCHMIDT, S.K. CHATTERJEE, B. DOBNER, P. NUHN: "New modified single chained glycolipids" CHEMISTRY AND PHYSICS OF LIPIDS, vol. 114, 2002, pages 139-147, XP002282380 page 139, colonne 1, ligne 1 - colonne 2, ligne 5; figure 1; composés 2A,2D -----	1-4
A	FR 2 756 735 A (THOREL JEAN NOEL) 12 juin 1998 (1998-06-12) revendications 1,5,24-26,30-32 ----- -/-	1-17

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou côte pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 mars 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/04/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autonome

Schuemacher, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l' internationale No
PCT/FR2004/002794

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 768 623 A (THOREL JEAN NOEL) 26 mars 1999 (1999-03-26) revendication 10 -----	1-17
A	FR 2 652 742 A (VACHER DOMINIQUE) 12 avril 1991 (1991-04-12) le document en entier -----	1-17
A	FR 2 813 789 A (INDUSTRIA E COMERCIO DE COSMETICOS NATURA LTDA) 15 mars 2002 (2002-03-15) revendications 1,4,5,20,22 -----	1-17

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n°s se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
Bien que les revendications 1 à 17 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/a la composition.
2. Les revendications n°s se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. Les revendications n°s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s

Remarque quant à la réserve

Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
 Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2004/002794

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 19704693	A1 13-08-1998	AT 216218 T CA 2278766 A1 CN 1246788 A DE 59803855 D1 WO 9834589 A1 EP 0966262 A1 ES 2175671 T3 HU 0001137 A2 NO 993799 A PL 334853 A1 SK 106599 A3	15-05-2002 13-08-1998 08-03-2000 23-05-2002 13-08-1998 29-12-1999 16-11-2002 28-09-2000 06-08-1999 27-03-2000 18-01-2000
FR 2756735	A 12-06-1998	FR 2756735 A1	12-06-1998
FR 2768623	A 26-03-1999	FR 2768623 A1	26-03-1999
FR 2652742	A 12-04-1991	FR 2652742 A1	12-04-1991
FR 2813789	A 15-03-2002	FR 2813789 A1 WO 0219980 A1 BR 0100957 A CA 2424830 A1 EP 1318784 A1 US 2004136938 A1	15-03-2002 14-03-2002 28-05-2002 14-03-2002 18-06-2003 15-07-2004